

Endometriomas and ovarian reserve: general issues, treatment and impact in fertility

Endometriomas e reserva ovárica: considerações gerais, tratamento e impacto na fertilidade

Rita Mesquita Pinto*, Pedro Manso**, António Pipa***
Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Hospital S. Teotónio

Abstract

Endometrioma is the most frequent ovarian mass and a common cause of gynaecological morbidity, but its etiology, management and effect on fertility still remains controversial. Laparoscopy is the mandatory surgical approach, recommended for endometriomas larger than 4 cm. Nowadays, ovarian cystectomy is the technique of choice, but it may damage ovarian tissue. A combined technique, associating cystectomy and vaporization, using laser or plasma energy, seems promising, with need for further studies even though both interventions may lead to ovarian cortical damage and a functional loss in the ovarian reserve. However, endometrioma itself seems to be linked to reduced ovarian reserve, and damage to normal ovarian tissue may precede the surgery. On the management of endometrioma in women undergoing assisted reproductive techniques (ART), there is no evidence of benefit on reproductive outcome with either technique. Further studies are needed to evaluate the impact of surgical treatment prior to ART.

Keywords: endometrioma; surgical treatment; fertility.

INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença única e complexa, definida pela presença de glândulas endometriais e estroma fora da cavidade uterina, que atinge 5-10% das mulheres em idade fértil e 20-40% de mulheres com subfertilidade^{1,2}.

Os ovários são locais possíveis, sendo os endometriomas (Figura 1) depósitos de tecido endometrial a esse nível. Cerca de 17-44% das mulheres com endometriose têm endometriomas³. Estes constituem, juntamente com o fundo de saco de Douglas, a localização mais comum⁴. Representam 35% dos quistos ováricos com necessidade de cirurgia, associando-se a estadios avançados da doença⁵.

Antigamente designados «quistos de chocolate», o conceito de endometriomas é, actualmente, extensivo a qualquer colecção de sangue hemolisado revestida por tecido endometrial⁶. Estes quistos possuem uma pare-

de formada por tecido endometrial e contêm um fluido cístico, espesso e escuro, motivo pelo qual lhes foi atribuída tal designação⁷.

Existe uma associação frequente com infertilidade, ainda que a relação causal não tenha sido claramente identificada. Ainda menos clara é a conduta em caso de infertilidade e de necessidade de técnicas de procriação medicamente assistida (PMA), pelo risco de perda de tecido ovárico com o tratamento cirúrgico *vs* o impacto negativo do próprio endometrioma na fertilidade.

PATOGÉNESE

A patogénese dos endometriomas permanece controversa. Sampson, que descreveu pela primeira vez endometriomas em 1921⁸, defendeu a existência de regurgitação de células endometriais pela trompa uterina (teoria da transplantação retrógrada), que permaneceriam viáveis e com capacidade de implantação na cavidade pélvica. A perfuração dos «quistos de chocolate» provocaria extravasamento do conteúdo, formação de ade-

*Interno da Especialidade de Obstetria e Ginecologia

**Assistente de Obstetria e Ginecologia

***Assistente Graduado de Obstetria e Ginecologia



FIGURA 1. Endometrioma esquerdo (Cortesia Mr Adam Magos, Minimally Invasive Therapy Unit and Endoscopy Training Centre, University Department of Obstetrics and Gynaecology, Royal Free Hospital, London, UK)

rências e disseminação de endometriose peritoneal.

Esta hipótese foi contrariada por Hughesdon (1957) e Brosens (1994), que sugeriram que as aderências não seriam consequência mas causa de endometriomas. O endometrioma tratar-se-ia de um pseudoquisto formado pela acumulação de sangue menstrual dos implantes endometriais aderentes ao peritoneu. As aderências seriam a causa do endometrioma, por descamação e hemorragia de implantes activos superficiais, no local de inversão, resultando numa invaginação progressiva do córtex ovárico e formando uma cavidade. Partindo deste pressuposto, o endometrioma seria um pseudoquisto, cuja parede se inverteria no córtex ovárico e a sua remoção implicaria remoção de tecido ovárico, com consequente efeito deletério em termos de fertilidade⁹.

Foi igualmente sugerido que os endometriomas resultariam de alterações metaplásicas do mesotélio (Donnez, 1996)⁹. Esta teoria baseia-se no potencial metaplásico do mesotélio pélvico, amplamente aceite na patogénese dos tumores ováricos epiteliais. O epitélio que recobre o ovário, originalmente derivado de epitélio celómico, possui um grande potencial metaplásico e provocaria quistos de inclusão epiteliais por invaginação. Sob influência de factores de crescimento desconhecidos, estas inclusões poder-se-iam transformar, por metaplasia, em tecido endometrial (glândulas e estroma). A invaginação seria, assim, resultado de metaplasia celómica e não de hemorragia de implantes superficiais. Esta teoria é suportada pela ausência de plano de clivagem entre o endometrioma e o

tecido ovárico¹⁰.

Outras teorias defendem, ainda, que os «quistos de chocolate» podem resultar de envolvimento secundário de quistos ováricos funcionais^{11,12}.

Refira-se que os endometriomas apresentam uma predisposição lateral esquerda^{13,14}, que poderá estar relacionada com a presença de cólon sigmóide nesta hemipélvis, o que condicionaria uma diminuída circulação de fluido e células endometriais, com maior tempo de implantação. Estes achados podem suportar a teoria da transplantação retrógrada, proposta por Sampson. Ainda que menos provável, outros autores defendem que esta predisposição esquerda poderá também estar relacionada com uma maior exposição da hemipélvis direita a uma mais frequente ovulação e, conseqüentemente, mais progesterona local que criaria um ambiente hostil ao desenvolvimento de endometriose¹⁵.

A associação entre endometriose e cancro do ovário é um tema de enorme discussão. Estudos epidemiológicos têm demonstrado associação consistente entre endometriose e risco aumentado de cancro do ovário. O risco de transformação maligna da endometriose é de 0,7-1,0%, sendo que em 80% dos casos existe endometriomas¹⁶. Um estudo multicêntrico recente¹⁷ avaliou a sua relação com subtipos histológicos, demonstrando uma forte associação com tumor seroso invasivo de baixo grau, tumor de células claras e subtipo endometriode.

DIAGNÓSTICO

Quadro Clínico

O endometrioma é uma causa comum de dor pélvica. A sintomatologia algica provocada pelos endometriomas pode, ainda, traduzir-se em dispareunia, pelo efeito de pressão durante o coito, e dismenorrea. Não obstante, a presença de endometriomas pode ser clinicamente assintomática⁷. A subfertilidade pode ser, também, uma forma de apresentação.

Não é fácil precisar os mecanismos subjacentes à subfertilidade, mas tem sido sugerido que os endometriomas condicionariam alterações na foliculogénese, insuficiência luteínica nas suas múltiplas expressões e luteinização sem ruptura folicular¹⁸. Na verdade, o córtex ovárico em torno do endometrioma é menos frequentemente de arquitectura normal e menos bem vascularizado, bem como, está sujeito a maior stress oxidativo que parece condicionar depleção folicular¹⁹. O impacto da endometriose em termos de qualidade ovo-

citária foi igualmente sugerido por estudos que avaliaram mulheres que receberam embriões de dadoras de ovócitos com endometriose e obtiveram taxas de implantação significativamente reduzidas¹.

Exame Físico

A presença de endometrioma pode ser evidente ao exame físico como uma massa anexial palpável, frequentemente acompanhada de outros achados sugestivos de endometriose, nomeadamente uma palpação bimanual dolorosa, nodularidade no fundo de saco posterior ou a presença de um útero retrovertido, pouco móvel. Raramente se trata de um achado isolado²⁰.

Exames Auxiliares de Diagnóstico

A laparoscopia é o exame *gold standard* de diagnóstico da endometriose, tendo-se tornado, simultaneamente, uma ferramenta de diagnóstico e tratamento. Enquanto os implantes peritoneais e aderências requerem visualização directa da pélvis por laparoscopia, quistos endometrióticos podem distinguir-se de outras massas anexiais, com grande acuidade, por ecografia endovaginal².

A ecografia endovaginal tem demonstrado elevadas sensibilidade (82,4-88,9%) e especificidade (89-99,1%), com elevado poder discriminativo na distinção de endometriomas de outras massas anexiais²¹⁻²⁴. Os endometriomas têm uma aparência característica de «vidro fosco» à ecografia. Apesar de poder haver alguma variação, massas hipocogénicas arredondadas com parede espessada são altamente sugestivas de endometriomas. Outros achados ecográficos possíveis são ecos heterogêneos, septação e nível de líquido³.

Assim, a ecografia endovaginal é o método não invasivo de diagnóstico mais utilizado na identificação de endometriomas e determinação das taxas de recorrência²⁵, por se tratar de um método sensível, facilmente disponível e pouco dispendioso.

Apesar de a ecografia ser o exame de imagem de primeira escolha, a Ressonância Magnética Nuclear (RMN) é mais específica e pode ser usada como segunda linha^{26,27}, particularmente na programação da abordagem cirúrgica de casos de suspeita de endometriose profunda. A grande desvantagem prende-se com o elevado custo. Quistos hiperintensos em T1, que são hipointensos em T2 (shading) são muito sugestivos de endometrioma, com uma elevada sensibilidade (90%) e especificidade (98%)²⁶.

Marcadores tumorais e estudo *doppler* não parecem ajudar o diagnóstico, assim como não parece haver lu-

gar para a Tomografia Computorizada (TC), com excepção da TC contrastada na detecção de envolvimento do ureter²⁷. A ecografia transrectal é apenas útil no diagnóstico de endometriose rectovaginal²⁸.

CONDUTA

A terapêutica médica disponível, com o intuito de minorar as queixas algícas, inclui estroprogestativos, progestativos, danazol ou análogos da GnRH. Não parece ter lugar em mulheres que pretendam engravidar e, ainda que resulte em diminuição do tamanho do endometrioma em cerca de 57% dos casos, verifica-se um rápido retorno ao tamanho inicial após a sua suspensão, pelo que o tratamento cirúrgico é a abordagem mais eficaz²⁹. Sabe-se, ainda, que endometriomas com dimensões iguais ou superiores a 3,0 cm não respondem bem à terapêutica médica³.

O tratamento da endometriose ovárica em pacientes com subfertilidade é pouco consensual, apesar do conhecido impacto negativo na fertilidade. A remoção cirúrgica dos endometriomas apresenta um risco teórico de perda inadvertida de tecido ovárico normal. Existe, ainda, um risco potencial de interrupção da irrigação do ovário, durante a cirurgia, conduzindo a diminuição de tecido ovárico funcional. Apesar destes riscos, tem sido demonstrado que a taxa de gravidez espontânea melhora após remoção dos endometriomas.

Segundo recomendações da Sociedade Europeia para a Reprodução Humana e Embriologia, deve optar-se por tratamento cirúrgico quando nos depararmos com endometriomas iguais ou superiores a 4,0 cm²⁸.

A via laparoscópica é a via de abordagem preferencial, já que apresenta todas as vantagens da laparoscopia: curto internamento, rápida recuperação, menor taxa de aderências, menor risco infeccioso e perda de sangue^{19,30}.

A técnica laparoscópica ideal seria aquela que preservasse a irrigação do ovário, evitando coagulação, e que minimizasse a remoção do tecido ovárico normal adjacente à parede do endometrioma. Várias técnicas laparoscópicas têm sido descritas para tratamento dos endometriomas, nomeadamente, drenagem, drenagem e coagulação, vaporização a laser da parede do quisto (Brosens 1996, Donnez 1996, Sutton 1997) e excisão cirúrgica do endometrioma («stripping») (Canis 1992, Martin 1991, Reich 1986). Os procedimentos mais comuns são a excisão do quisto de endometriose e a dre-



FIGURA 2. Excisão Cirúrgica do Endometrioma (*Stripping*) (Cortesia Mr Adam Magos, Minimally Invasive Therapy Unit and Endoscopy Training Centre, University Department of Obstetrics and Gynaecology, Royal Free Hospital, London, UK)

nagem e electrocoagulação.

A quistectomia pressupondo execução de *stripping* (Figura 2) é, actualmente, a técnica de eleição, mas pode implicar remoção de tecido ovárico normal, pelo que deve ser realizada meticulosamente, particularmente na zona do hilo do ovário. Controvérsia na natureza do plano de clivagem, dificuldade técnica e efeito da excisão do endometrioma na reserva folicular levaram alguns autores a defender uma técnica que envolve abertura e drenagem do endometrioma, seguida de destruição da parede do quisto, utilizando energia electrocirúrgica ou laser²⁵.

Estas duas técnicas podem ser combinadas, realizando-se num primeiro passo quistectomia parcial até próximo ao hilo e, posteriormente, laser de CO₂ para vaporizar os restantes 10-20% de endometrioma, próximo do hilo, com o cuidado de vaporizar toda a parede do quisto residual, para evitar recorrência³¹.

A aspiração dos quistos de endometriose, guiada por ecografia, é uma outra opção terapêutica, tratando-se

de um procedimento bastante seguro, mas pouco eficaz, com taxas de recorrência na ordem dos 66-97%²⁵. Numa tentativa de diminuir a taxa de recorrência associada à aspiração isolada, alguns autores utilizaram em combinação a injeção *in situ* de tetraciclina, etanol ou metotrexato, com resultados positivos, particularmente quando previamente a tratamentos de PMA. Yazbeck *et al* avaliaram em 2009 a eficácia da escleroterapia com etanol para quistos de endometriose recorrentes em paciente subférteis, previamente a estimulação da ovulação³². Dez meses após o procedimento verificaram uma taxa de recorrência de 12,9%, com preservação da reserva ovárica e uma resposta normal à estimulação da ovulação, podendo constituir uma boa alternativa ao tratamento cirúrgico previamente a tratamentos de PMA. Já anteriormente, Akamatsu *et al* revelaram taxas de recorrência de 9%, utilizando etanol³³. Um outro estudo utilizando tetraciclina³⁴, ainda que se tratando de um estudo pequeno (n=32) e com seguimento de apenas 6 semanas, não registou recorrência dos endometriomas, previamente a FIV.

IMPACTO DAS DIFERENTES TÉCNICAS CIRÚRGICAS NA RESERVA OVÁRICA E TAXA DE GRAVIDEZ

Comparando as duas principais técnicas cirúrgicas utilizadas no tratamento dos endometriomas (quistectomia *vs* ablação), uma revisão da Cochrane de 2011 demonstrou uma menor taxa de recorrência dos sintomas: dismenorrea (OR 0,15, IC 95%: 0,06-0,38), dispareunia (OR 0,08, IC 95%: 0,01-0,51) e dor pélvica (OR 0,10, IC 95%: 0,02-0,56), bem como, uma menor taxa de recorrência do endometrioma (OR 0,41, IC 95%: 0,18-0,93) e de nova cirurgia (OR 0,21, IC 95%: 0,05-0,79) na primeira técnica³⁵. No entanto, o seu impacto em termos de reserva ovárica permanece uma preocupação, particularmente sabendo que os endometriomas condicionam subfertilidade e, como tal, há vantagens na sua remoção quando apresentam dimensões iguais ou superiores a 4,0 cm²⁸.

A avaliação da reserva ovárica constitui uma tarefa difícil, já que não pode ser avaliada directamente. A resposta ovárica à estimulação com gonadotrofinas parece um indicador directo da reserva ovárica^{36,37}. A utilização de marcadores serológicos é outra opção, nomeadamente, FSH, inibina B, 17-β-estradiol e hormona anti-mulleriana (AMH). A AMH é um marca-

dor independente de reserva ovárica, sem flutuações significativas durante o ciclo menstrual, que diminui progressivamente com a idade³⁸. De entre os marcadores ecográficos de reserva ovárica, a contagem de folículos antrais (CFA) parece ter forte correlação com o *pool* de folículos primordiais e ser o marcador ecográfico mais fiável⁵. Por outro lado, o volume ovárico também pode ser utilizado como indicador da reserva ovárica: diminuição do seu volume corresponde a pacientes com má resposta a indutores de ovulação, baixas taxas de gravidez e menopausa precoce³⁹. A fluxometria da artéria ovárica também foi utilizada pré e pós tratamento cirúrgico para avaliar alterações do suprimento vascular ovárico. Assim, não havendo um método único directo de avaliação da reserva ovárica, muitos dos estudos comparativos das diferentes técnicas cirúrgicas ficam comprometidos.

Actualmente, a quistectomia é a técnica cirúrgica de eleição. No entanto, não é isenta de riscos, podendo diminuir a reserva ovárica pela remoção de tecido ovárico saudável juntamente com a parede do quisto, com consequente diminuição da resposta folicular à hiperestimulação controlada da ovulação^{3,9}. Muzii *et al* realizaram análise histológica a 26 endometriomas removidos por quistectomia e detectaram tecido ovárico na pseudo-cápsula do quisto em 54% dos casos⁴⁰. No entanto, este tecido ovárico adjacente à parede do quisto não apresentava o componente folicular presente nos ovários. Um estudo posterior, chegou mesmo a demonstrar que a resposta ovárica às gonadotrofinas pós-quistectomia foi comparável à do ovário contralateral⁴¹.

Relativamente ao tratamento médico pré-operatório, em estudo retrospectivo o grupo de Clermont-Ferrand⁴² demonstrou que o tratamento com agonistas GnRH pré-quistectomia era um factor de risco independentemente associado a remoção de tecido ovárico normal, tecido este que continha folículos primordiais, primários e secundários. No entanto, mais estudos são necessários para confirmar se estes folículos são funcionalmente normais.

Quanto à cirurgia ablativa, tem sido sugerido que a coagulação da parede do quisto pode conduzir a lesão térmica do córtex do ovário subjacente, pelo que perda funcional de reserva ovárica pode ocorrer. De facto, cirurgia ablativa utilizando energia bipolar não é recomendada²³. Com energia laser, utilizando a técnica combinada já descrita, Donnez demonstrou uma CFA e volume ovárico normais, seis meses após cirurgia, com uma taxa de recorrência de 2%³¹. Em um estudo prospectivo, Pados *et al*, verificaram que apesar de au-

sência de diferença no volume ovárico e fluxometria pós cirúrgicos, a CFA melhorava significativamente no grupo ablação da cápsula com laser CO₂ em 3 passos *vs* quistectomia (de 1, 27 para 4,36 *vs* de 2 para 2,38, p=0,002)³⁹. O mesmo grupo, em outra publicação, verificou ainda uma diminuição com significado estatístico (p=0,026) do nível circulante de AMH para o grupo da quistectomia (de 4,5 para 3,99 ng/mL) comparativamente à ablação da cápsula (3,9 para 2,9 ng/mL)⁵, achado confirmado por Lee *et al*⁸.

Parece assim uma técnica prometedora, particularmente nas quistectomias difíceis, ainda que com o inconveniente do custo e de disponibilidade limitada¹⁹. Na verdade, durante muitos anos, a maioria dos grupos utilizou energia bipolar^{35,43,44} e apenas alguns, energia laser^{9,31}, não devendo os maus resultados da vaporização dos endometriomas ser extrapolados para outras fontes de energia, nomeadamente o laser de CO₂.

Dados ainda mais recentes sugerem que a ablação da camada interna do endometrioma pode ser uma técnica alternativa com valor, desde que a energia utilizada evite difusão térmica. Uma nova forma de energia, energia plasma (Plasmajet®), já disponível, mas ainda pouco estudada, parece interessante na vaporização e coagulação dos tecidos, já que a pouca profundidade que atinge permite diminuir em 90% a destruição do parênquima ovárico relativamente à quistectomia clássica¹⁹. Em estudo retrospectivo, Roman *et al*⁴⁵ verificaram que a quistectomia era responsável por diminuição estatisticamente significativa de volume ovárico e CFA, comparativamente à ablação com energia plasma. No entanto, estudos prospectivos de maiores dimensões são necessários para comprovar estes resultados promissores.

Outras considerações relativamente à abordagem cirúrgica prendem-se com a importância de limitar ao máximo a utilização de coagulação na superfície do ovário. O ovário é provavelmente o órgão pélvico de maior adesiogénese e a coagulação bipolar é, provavelmente, também um factor determinante. A hemóstase deve, assim, ser espontânea, sempre que possível, ou utilizando energia bipolar criteriosamente associada a sutura intra-ovárica. Recomenda-se, ainda, a utilização de produtos anti-aderenciais¹⁹.

Relativamente às taxas de gravidez, inicialmente pensava-se que seriam sobreponíveis, independentemente da técnica cirúrgica e do tipo de energia utilizados, havendo apenas preocupação com o seu efeito na reserva folicular²⁵. No entanto, a revisão da Cochrane de 2011³⁵, que combinou os estudos de Alborzi⁴³

e Beretta⁴⁴, o primeiro com 12 meses de seguimento, o segundo, com 24 meses, demonstrou uma taxa de gravidez significativamente superior (OR 5,24, IC 95% 1,92-14,27) para o grupo da quistectomia e um total de gravidez espontânea subsequente igualmente superior neste grupo (OR 5,21, IC 95% 2,04-13,29). Um estudo posterior de Alborzi comparou a resposta folicular à estimulação da ovulação com citrato de clomifeno e gonadotrofinas em pacientes com endometriomas unilaterais (quistectomia – grupo 1 *vs* ablação – grupo 2) e bilaterais – grupo 3 (técnica cirúrgica diferente em cada ovário) e não verificou diferenças estatisticamente significativas nos três grupos, em termos de número de folículos dominantes e taxa de gravidez⁴⁶.

Contrariamente, Jones e al⁴⁷, em 2002, e Vercellini⁴⁸, em 2003, verificaram taxas cumulativas de gravidez superiores para o grupo de fenestração e coagulação.

Na verdade, a maioria dos estudos refere-se a pacientes com endometriomas superiores a 3,0 cm e sintomáticos, tendo pouca aplicabilidade em pacientes assintomáticas. Assim, Senapati *et al* defendem quistectomia em endometriomas sintomáticos e cuja remoção possa facilitar o acesso aos folículos previamente a técnicas de PMA¹.

TRATAMENTO CIRÚRGICO DOS ENDOMETRIOMAS PREVIAMENTE A CICLOS DE PMA

Apesar de existirem estudos discrepantes, uma das principais indicações para o tratamento dos endometriomas é a constatação do seu impacto negativo no sucesso das técnicas de PMA⁴⁹. O grande dilema prende-se com pesar uma eventual má qualidade ovocitária *vs* perda de reserva ovárica pós-operatória.

Existem quatro opções de tratamento para pacientes com endometriomas, que desejem recorrer a técnicas de PMA: tratamento cirúrgico pré-PMA, tratamento médico pré-PMA (com agonistas da GnRH), combinação de tratamentos médico e cirúrgico pré-PMA ou PMA sem qualquer tratamento prévio⁴⁹.

Sabe-se que a presença de endometrioma durante ciclos FIV tem sido associada a necessidade de maior hiperestimulação controlada da ovulação e produção de menor quantidade de folículos após estimulação, sugerindo que os endometriomas possam comprometer a função ovárica, assim como, o próprio quisto *per se* poderá danificar o tecido ovárico adjacente². E ain-

da que em estudo recente⁵⁰ se tenha verificado taxas de sucesso de FIV e ICSI em mulheres subférteis com endometriose semelhantes às de mulheres com factor tubar, a presença de endometrioma constituiu uma excepção. Tem-se, ainda, verificado uma resposta ovárica diminuída após estimulação com gonadotrofinas exógenas em endometriomas não operados, comparativamente a ovários contralaterais sem quistos³⁶, assim como uma CFA menor em ovários com endometrioma *vs* ovários contralaterais normais³⁷. Kitajima *et al*⁵¹, reportaram em 2011 que mesmo em endometriomas com menos de 4,0 cm, a densidade folicular do córtex é significativamente menor que no ovário contralateral, sugerindo que, correlacionando-se o tamanho do endometrioma com a duração e gravidade da reacção inflamatória no córtex normal, a perda folicular pode ocorrer mesmo em estadios precoces do desenvolvimento do endometrioma. Defendem, assim, que a intervenção cirúrgica, mesmo em estadios precoces, pode ser benéfica, para proteger a reserva ovárica em mulheres com endometriomas.

O único estudo aleatorizado de que temos conhecimento até à data⁵², conduzido em 99 pacientes com endometriomas \geq a 3,0 cm e < 6,0 cm, verificou, no entanto, que cistectomia prévia a ciclos ICSI, em mulheres assintomáticas, não parece melhorar o sucesso da técnica. No grupo submetido a cirurgia verificou-se uma diminuição da resposta ovárica, eventualmente relacionada com dano durante o procedimento ou por diatermocoagulação, com taxas de fertilização, gravidez e implantação semelhantes. De referir, ainda, o custo e atraso no início do ciclo de PMA condicionado pela cirurgia.

Assim, mantém-se em discussão se a remoção dos endometriomas poderá diminuir a resposta ovárica aos ciclos de PMA, pela perda de tecido ovárico funcional *vs* a perda funcional condicionada pelo próprio endometrioma.

Actualmente, não há dados suficientes para clarificar o resultado do tratamento cirúrgico dos endometriomas em termos de sucesso das técnicas de PMA. O Quadro I apresenta os prós e os contras do tratamento cirúrgico dos endometriomas.

Uma revisão da Cochrane de 2011 concluiu que, actualmente, não existe evidência suficiente que favoreça uma das técnicas cirúrgicas previamente a estimulação da ovulação (OR 1,40, IC 95%: 0,47-4,15), e foi incapaz de demonstrar variação do número de folículos punccionados e da taxa de gravidez em função de cada uma das opções terapêuticas possíveis³⁵.

QUADRO I: TRATAMENTO CIRÚRGICO VS TRATAMENTO EXPECTANTE DOS ENDOMETRIOMAS, PREVIAMENTE A CICLOS DE PROCREIAÇÃO MEDICAMENTE ASSISTIDA²**A favor do tratamento cirúrgico**

Risco de abscesso pélvico/por ruptura do endometrioma
 Permite detecção de degenerescência maligna
 Dificuldade de punção folicular
 Contaminação pelo conteúdo hemático do endometrioma
 Progressão da endometriose

A favor do tratamento expectante

Diminuição da reserva ovária e eventual falência ovárica prematura
 Complicações cirúrgicas *major e minor*
 Custos
 Falta de evidência de que a cirurgia melhora taxas de gravidez pós PMA

Relativamente à utilização de regime de agonistas GnRH de longa duração, antes de ciclo FIV, Surrey *et al*³ verificaram a ausência de efeito deletério na resposta ovária a gonadotrofinas exógenas, maiores taxas de gravidez (80% *vs* 53,85%) e uma tendência para maiores taxas de implantação (42,68% *vs* 30,38%), após um período de 3 meses com agonista, previamente a hiperestimulação controlada da ovulação. Realização de ciclo FIV, imediatamente após terapêutica médica prolongada, quando a endometriose e o ambiente peritoneal hostil associado estão no máximo de supressão, pode permitir uma maior probabilidade de concepção. Rickes *et al*⁴, apenas constataram benefício de terapêutica ultra-longa com análogos de GnRH, entre tratamento cirúrgico e técnica de PMA, em casos de estadios de endometriose grave (III e IV). De referir que ambos os estudos estão limitados pela dimensão da amostra (n = 51 e n = 110, respectivamente), não tendo sido aleatorizados para o estadio de endometriose e não incluindo, exclusivamente, pacientes com endometriomas.

CONCLUSÃO

Apesar do comprovado efeito negativo dos endometriomas em termos de fertilidade, o mecanismo subjacente permanece por apurar. O mesmo acontece com a conduta terapêutica ideal. Se, por um lado, o tratamento cirúrgico evita a recorrência e os sintomas, por outro, permanece o receio de perda de tecido ovárico. É consensual a remoção se sintomáticos e com dimensões iguais ou superiores a 4,0 cm, controversa em menores dimensões e previamente a técnicas de PMA. À luz do conhecimento actual, a quistectomia mantém-se a técnica cirúrgica de primeira linha. Mais estudos prospectivos aleatorizados são necessários para a

avaliar o impacto da técnica cirúrgica utilizada na função ovárica, o sucesso das técnicas de PMA e os resultados em termos de gravidez.

REFERÊNCIAS

1. Senapati S, Barnhart K. Managing Endometriosis – associated Infertility. *Clin Obstet Gynecol* 2011; 54 (4): 720-726.
2. Somigliani E, Vercellini P, Vigano P, Ragni G. Should endometriomas be treated before IVF- ICSI cycles? *Hum Reprod Update* 2006; 12 (1): 57-64.
3. Alborzi S, Zarei A, Alborzi S, Alborzi S. Management of Ovarian Endometrioma. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49 (3): 480-491.
4. Bussaca M, Vignali M. Ovarian endometriosis: from pathogenesis to surgical treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15:321-326.
5. Tsolakidis D, Pados G, Vavilis D et al. The impact on ovarian reserve after laparoscopic ovarian cystectomy versus three-stage management in patients with endometriomas: a prospective randomized study. *Fertil Steril* 2010; 94 (1): 71-77.
6. Pereira Coelho A. Endometriose. In: *Manual de Ginecologia*, Volume I. Oliveira CF (Coord). Permanyer Portugal; 2009: 277-292.
7. Child TJ, Tan SL. Endometriosis – Aetiology, Pathogenesis and Treatment. *Drugs* 2001; 61 (12): 1735-1750
8. Sampson JA. Perforating hemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary. *Arch Surg* 1921; 3:245±323.
9. Donnez J, Nisolle M, Gillet N, Smets M, Bassil S, Casanas-Roux F. Large ovarian endometriomas. *Hum Reprod* 1996; 11:641-646.
10. Donnez J, Squifflet J, Donnez O. Minimally invasive gynecologic procedures. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011; 23: 289-295.
11. Nezhat F, Nezhat C, Allan C et al. Clinical and histologic classification of endometriomas. *J Reprod Med* 1992; 37: 771-776.
12. Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, Abiat A, Barbara G, Fedele L. “Blood on the tracks” from corpora lutea to endometriomas. *BJOG* 2009; 116:366-371.
13. Al-Fozan H, Tulandi T. Left lateral predisposition of endometriosis and endometrioma. *Obstet Gynecol* 2003; 101 (1): 164-166.
14. Vercellini P, Aimi G, De Giorgi O, Maddalena S, Carinell-

li S, Crosignani PG. Is cystic ovarian endometriosis an asymmetric disease? *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:1018–21.

15. Chapron C, Fauconnier A, Dubuisson JB, Vieira M, Bonte H, Vacher-Lavenu MC. Does deep endometriosis infiltrating the uterosacral ligaments present an asymmetric lateral distribution? *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108:1021–4.

16. Vignali M, Infantino M, Matrone R *et al.* Endometriosis: novel etiopathogenetic concepts and clinical perspectives. *Fertil Steril* 2002; 78:665–678.

17. Pearce C, Templeman C, Rossing MA *et al.* Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer; a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol* 2012; 13:385–394.

18. Hargrove JT, Abraham GE. Abnormal luteal function in endometriosis. *Fertil Steril* 1980; 34: 302.

19. Bourdel N, Roman H, Mage G, Canis M. Chirurgie des endométrioses ovariens: de la physiopathologie à la prise en charge pratique pré-, peri- et postopératoire. *Gynecol Obstet Fertil* 2011; 39: 709–721

20. Redwine DB. Ovarian endometriosis: a marker for more extensive pelvic and intestinal disease. *Fertil Steril* 1999; 72:310–315.

21. Guerriero S, Mais V, Ajossa S *et al.* The role of endovaginal ultrasound in differentiating endometriomas from other ovarian cysts. *Clin Exp Obst Gynaecol* 1995; 22: 20–22

22. Volpi E, De Grandis T, Zuccaro G *et al.* Role of transvaginal sonography in the detection of endometriomata. *J Clin Ultrasound* 1995; 23: 163–167

23. Dogan MM, Ugun M, Sysal SK *et al.* Transvaginal sonographic diagnosis of ovarian endometrioma. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 52: 145–149

24. Alcazar JL, Laparte C, Jurado M, Lopez-Garcia G. The role of transvaginal ultrasonography combined with colour velocity imaging and pulsed Doppler in diagnosis of endometrioma. *Fertil Steril* 1997; 67: 487–491.

25. Jones KD, Sulton CJG. Laparoscopic management of ovarian endometrioma: a critical review of current practice. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000; 12: 309–315.

26. Takeuchi *et al.* Susceptibility-Weighted MRI of Endometrioma: Preliminary Results. *AJR* 2008; 191:1366–1370.

27. Hsu AL, Khachikyan I, Stratton P. Invasive and non-invasive methods for the diagnosis of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53(2): 413–419.

28. Kennedy S, Berqvist A, Chapron C *et al.* ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Human Reproduction* 2005; 20 (10):2698–2704.

29. Farquhar C. Endometriosis. *BMJ* 2007; 334(7587): 249–53.

30. Canis M, Mage G, Wattiez A, Pouly JL, Bruhat MA. The ovarian endometrioma: why is it so poorly managed? Laparoscopic treatment of large ovarian endometrioma: why such a long learning curve? *Hum Reprod* 2003; 18(1):5–9.

31. Donnez J, Lousse JC, Jadoul P *et al.* Laparoscopic management of endometriomas using a combined technique of excisional (cystectomy) and ablative surgery. *Fertil Steril* 2010; 94: 28– 32.

32. Yazbeck C, Madelenat P, Ayel JP *et al.* Ethanol sclerotherapy: a treatment option for ovarian endometriomas before ovarian stimulation. *Reprod Biomed Online* 2009; 19: 121–125.

33. Akamatsu N, Hirai T, Mosaoka H *et al.* Ultra sonically guided puncture of endometrial cysts - aspiration of contents and in-

fusion of ethanol. *Nippon Sanka Funjinka Gakki Zasshi* 1998; 40: 187–191.

34. Fisch JD, Sher G. Sclerotherapy with 5% tetracycline is a simple alternative to potentially complex surgical treatment of ovarian endometriomas before in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2004; 82:437–441.

35. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; CD008571.

36. Somigliana E, Infantino M, Benedetti F, Arnoldi M, Callanna G, Ragni G. The presence of ovarian endometriomas is associated with reduced responsiveness to gonadotropins. *Fertil Steril* 2006; 86 (1): 192–196.

37. Almog B, Shehata F, Sheizaf B, Tulandi T. Effect of different types of ovarian cyst on antral follicle count. *Fertil Steril* 2010; 94(6): 2338–2339.

38. Lee DY, Kim N Y, Kim MJ *et al.* Effects of laparoscopic surgery on serum anti-müllerian hormone levels in reproductive aged women with endometrioma. *Gynecol Endocrinol*, October 2011; 27 (10): 733–736.

39. Pados G, Tsolakidis D, Assimakopoulos E *et al.* Sonographic changes after laparoscopic cystectomy compared with three-stage management in patients with ovarian endometriomas: a prospective randomized study. *Hum Reprod* 2010; 25(3): 672–677.

40. Muzii I, Bianchi A, Croce C *et al.* Laparoscopic excision of ovarian cysts: is the stripping technique a tissue sparing procedure? *Fertil Steril* 2002; 77: 609–614.

41. Loh FH, Tan AT, Kumar J, Ng SC. Ovarian response after laparoscopic ovarian cystectomy for endometriotic cysts in 132 monitored cycles. *Fertil Steril* 1999; 72 (2): 316–321.

42. Matsuzaki S, Houle C, Darcha C, Pouly JL *et al.* Analysis of risk factors for the removal of normal ovarian tissue during laparoscopic cystectomy for ovarian endometriosis. *Hum Reprod* 2009; 24: 1402–1406.

43. Alborzi S, Momtahan M, Parsanezhad ME, Dehbashi S, Zolghadri J, Alborzi S. A prospective, randomized study comparing laparoscopic ovarian cystectomy versus fenestration and coagulation in patients with endometriomas. *Fertil Steril* 2004; 82 (6): 1633–7.

44. Beretta P, Franchi M, Ghezzi F, Busacca M, Zupi E, Bolis P. Randomized clinical trial of two laparoscopic treatments of endometriomas: cystectomy versus drainage and coagulation. *Fertil Steril* 1998;70 (6):1176–80.

45. Roman H, Auber M, Mokdad C, Martin C, Diguët A, Marpeau L, Bourdel N. Ovarian endometrioma ablation using plasma energy versus cystectomy: a step toward better preservation of the ovarian parenchyma in women wishing to conceive. *Fertil Steril* 2011; 96 (6) 1396–1400.

46. Alborzi S, Ravanbakhsh R, Parsanezhad ME, Alborzi M, Alborzi S, Dehbashi S. A comparison of follicular response of ovaries to ovulation induction after laparoscopic ovarian cystectomy or fenestration and coagulation versus normal ovaries in patients with endometrioma. *Fertil Steril* 2007; 88(2): 507–9.

47. Jones KD, Sutton CJG. Pregnancy rates following ablative laparoscopic surgery for endometrioma. *Hum Reprod.* 2002; 14: 782–785.

48. Vercellini P, Chapron C, De Giorgi O *et al.* Coagulation or excision of ovarian endometriomata. *AMJ Obstet Gynecol.* 2003; 188: 606–610.

49. Benschop L, Farquhar C, Van der Poel N, Heinimen MJ. Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology (Review) 2010; The Cochrane Collaboration.

50. Opoien HK, Fedorcsak P, Omland AK, Abyholm T, Bjercke S *et al.* In vitro fertilization is a successful treatment in endometriosis associated infertility. *Fertil Steril* 2012; 97(4): 912-918.

51. Kitajima M, Defrère S, Dolmans MM, Colette S, Squifflet J, van Langendonck A, Donnez J. Endometriomas as a possible cause of reduced ovarian reserve in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2011; 96(3): 685-691.

52. Demiroglu A, Guven S, Baykal C, Gurgan T. Effect of endometrioma cystectomy on IVF outcome: a prospective randomized study. *Reprod BioMed Online* 2006; 12(5): 639-643.

53. Surrey ES, Silverberg KM, Surrey MW, Schoolcraft WB. Effect of prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on the outcome of in vitro fertilization – embryo transfer in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78(4): 699-704.

54. Rickes D, Nickel I, Kropf S, Kleinstein J. Increased pregnancy rates after ultralong postoperative therapy with gonadotropin-releasing hormone analogs in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78(4): 757-762.
